Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Ernst W o l l h e i m

Über Empfindlichkeitsveränderungen der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrich W a l t e r

aus Berlin

Würzburg 1954

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Ernst W o l l h e i m

Über Empfindlichkeitsveränderungen der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrich W a l t e r

aus Berlin

Würzburg 1954

Referent: Privatdozent Dr. med. J. M o e l l e r
Korreferent: Prof. Dr. Dr. W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

27. Sep. 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Über Empfindlichkeitsveränderungen der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet

A. Einleitung:

Im folgenden soll versucht werden, einiges über Empfindlichkeitsveränderungen der Chemoreceptoren im Gebiete des Carotissinus auszusagen. Zu diesem Zwecke wurden intravenöse Injektionen einer bestimmten Mindestdosis von Lobelin am Menschen vorgenommen.

Es wird die Reaktion einer Anzahl von Versuchspersonen mit essentieller Hypertonie der Reaktion blutdrucknormaler Personen gegenübergestellt. Ferner werden diese Versuche an Patienten mit vegetativer Stigmatisation sowie an jungen, gesunden Frauen während und außerhalb der Menstruation ausgeführt.

B. Literatur:

Seit über 30 Jahren ist uns die Bedeutung der Druckreceptoren im Carotissinusgebiet und dem Aortenbogen für Herztätigkeit und Kreislauf bekannt (H e r i n g 20, K o c h 31). Über ihre Empfindlichkeitsveränderungen, besonders im Zusammenhang mit den Theorien über die Entstehung der essentiellen Hypertonie, ist viel bekannt geworden. Es sei an die umfassenden Arbeiten von Franz V o l h a r d (47) und seiner Schule erinnert, wo die Meinung vertreten wird, der essentielle (= rote) Hochdruck entstünde durch einen Dehnbarkeitsverlust des arteriellen Systems im Bereich der Receptoren (Carotissinusgebiet und Aorta):

"Mit Abnahme der Dehnbarkeit der dehnungsempfindlichen Gefäßabschnitte sinkt der Tonus der Depressoren, sodaß der Tonus der Pressoren überwiegt". (Nerval bewirkter Widerstandshochdruck). Demnach würde die essentielle Hypertonie auf einer Erhöhung der Reizschwelle aller Depressoren beruhen (L a m p e n, K e z d i, K o p p e r m a n n, K a u f m a n n 32, K e z d i 28).

Wollheim (54, 55, 56), der sich mit der Genese der essentiellen Hypertonie seit vielen Jahren eingehend beschäftigt, führt die essentielle Hypertonie auf den Mangel an Depressan zurück. In Tierversuchen bewies er die blutdrucksenkende Wirkung des Depressans. Das Depressan ist bei Menschen mit normalem Blutdruck in ausreichender Menge vorhanden. Wollheim fand bei Patienten mit essentieller Hypertonie einen Depressanmangel. Durch Fortfall dieses dämpfenden humoralen Faktors (des Depressans) käme es zu einem ungehemmt arbeitenden, pressorisch hypersensiblen Carotissinus. Dieser habe dann nach gewisser Zeit die manifeste Hypertonie zur Folge (Wollheim und Lange 56). Wollheims experimentelle Ergebnisse wurden von Moeller und Schöffling (34) bestätigt (Moeller 35).

Die umfassenden Arbeiten von C.Heymans (21,22,23,24) u Mitarbeiter waren es, die uns zunächst das Wissen von Chemoreceptoren im Carotissinus und Aortenbogen und ihrer Wirkungsweise vermittelt haben. In neuerer Zeit wurde von Wick (49) mitgeteilt, daß zur bisher bekannten reflektorischen Selbststeuerung des Kreislaufs durch die pressorischen Reize eine chemische Selbststeuerung durch Adrenalin hinzuzufügen sei. Er fand im Gebiete der Pressoreceptoren für Adrenalin empfindliche Chemoreceptoren, "durch deren Erregung vasodilatatorische Mechanismen zur Auslösung kommen". Auch wird von ihm die Bedeutung aufgezeigt, die dieses Regulationssystem für die Ätiologie von Hypertonien haben könnte, wenn nämlich "die Adrenalinsensibilität der branchiogenen Reflexzonen durch Pharmaka oder durch körpereigene Stoffe herabgesetzt oder aufgehoben werden kann". Der Begriff der "branchiogenen Reflexzonen" stammt von Palme (37) und meint die Chemo-und Pressoreceptoren und ihre zugehörigen Paraganglien an den Überresten der Kiemenbogengefäße, das heißt: im Carotissinusgebiet, Aortenbogen und Pulmonalis. Auch Palme fand die Adrenalinempfindlichkeit im Carotissinus. - Im Jahre 1905 beschrieb Dale die auffällige Adrenalinumkehr nach vorheriger Ergotaminvergiftung.

An Deutungsversuchen für dieses Phänomen hat es seitdem nicht gefehlt.

S c h r o e d e r und A n s c h ü t z (40) fanden durch Tierversuche auf Gaben von Arterenol eine erhebliche Empfindlichkeitssteigerung der Pressoreceptoren. Dabei unterschied sich diese Wirkung von der nach Adrenalin durch eine Blutdrucksenkung, da gleichzeitig mit der Erhöhung des Gefäßwiderstandes das Minutenvolumen stark gesenkt würde. F r a n k e (15) führt den überschießenden Carotisdruckreflex bei der kardialen Form des hypersensitiven Carotissinussyndroms nach Hyderginmedikation, der zum Morgagni-Adams-Stokes'schen Anfall führen kann, auf eine "zusätzliche Reizung des Vaguskerns und wahrscheinlich auch auf eine cholinergische Stimulation des Herzens" zurück.

Es ist anzunehmen, daß die eben erwähnten Chemoreceptoren für Adrenalin mit den von H e y m a n s gefundenen nicht direkt identisch sind. H e y m a n s lokalisierte die Chemoreceptoren in das glomus caroticum und den arcus aortae und trennte sie damit deutlich von den Druckreceptoren. (H e y m a n s und B o u c k a e r t 23). P a l m e (37) bezweifelt, daß die Chemoreceptoren im glomus caroticum und Aortenbogen die einzigen seien, da er auch an anderen Stellen des Carotissinus, des Aortenbogens und der Pulmonalis für chemische Substanzen empfindliche, zum Teil chromierbare Nervenendigungen gefunden habe (siehe auch W i c k 49). Wie erwähnt, weisen diese eine Empfindlichkeit für Adrenalin auf, während die von H e y m a n s (23) gefundenen Chemoreceptoren auf Gaben von CO_2,O_2, Lobelin, Nikotin und andere Pharka reagierten. Bis heute ist es noch nicht möglich, die vielen verschiedenen Untersuchungsbefunde über dieses Gebiet befriedigend zu koordinieren.

Im Jahre 1952 berichtete B a y e r (3) über die Möglichkeit einer Veränderung der Reaktionsweise der Chemoreceptoren im Carotissinus bei der essentiellen Hypertonie. Auf Grund seiner Versuche, die später kurz beschrieben werden sol-

len, sah er seine Annahme bestätigt, daß, wie die Pressoreceptoren, auch die Reaktionsweise der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet bei der essentiellen Hypertonie im Sinne einer Enthemmung verändert sei. Er kommt zu dem Ergebnis: "Ein positiver Hustenreflex bei Lobelin-Grenzdosierung spricht differentialdiagnostisch für das Vorliegen einer essentiellen Hypertonie".

Seit Jahren ist bekannt, daß die schnelle intravenöse Injektion einer genügend hohen Dosis von Lobelin bei fast allen Menschen einen ununterdrückbaren Hustenstoß zur Folge hat. Diese Tatsache hat viele Wissenschaftler dazu bewogen, auf solche Weise die Blutumlaufzeit mit relativer Genauigkeit zu messen. - (Schoen und Kaubisch 42, Volgin und Stanojewitz 46, Bilimović 8).

1953 erschien eine Arbeit von Masbernard und Camelin (33) aus Frankreich über die Bestimmung der Kreislaufzeit mit Lobelin, in welcher unter anderem ihre Ergebnisse mit denen vieler anderer Autoren verglichen und eingehend diskutiert werden. Sie gehen davon aus, daß der Hustenstoß nach schneller intravenöser Gabe einer genügend hohen Dosis von Lobelin durch die direkte Einwirkung des Lobelins auf die Chemoreceptoren im Gebiete des Carotissinus bewirkt würde. Somit wird die Zeit gemessen, die das Blut mit dem injizierten Lobelin vom Orte der Injektion, der Cubitalvene, bis zum Erfolgsorgan, dem Chemoreceptor im Carotissinus, braucht. Sie stützen sich bei ihren Versuchen auf die Ergebnisse von C. Heymans, Bouckaert und Dautrebande (21), die durch Versuche an Hunden bewiesen haben, daß neben CO_2 und verschiedenen pharmakologischen Substanzen auch das Lobelin direkt über die Chemoreceptoren des Carotissinus im glomus caroticum und des Aortenbogens das Atemzentrum zu einer Beschleunigung der Atmung reizt. (C. Heymans und Bouckaert 23). Diese Ergebnisse wurden von vielen Autoren bestätigt. (Gollwitzer-Meyer 16, Wright 57, v. Euler und Liljestrand 14, 13).

Eine wesentliche Empfindlichkeit der chemosensiblen Zonen

im Carotissinus auch für CO_2, wie sie Heymans (22) angab, konnte Gollwitzer-Meyer (18) allerdings nicht feststellen. Hauptangriffspunkt für CO_2 ist direkt das Atemzentrum (Gollwitzer-Meyer und Schulte 17, C. Heymans, Bouckaert und Dautrebande 24). Außerdem wies Gollwitzer-Meyer (16) nach, daß durch Lobelin in höheren Dosen auch das Atemzentrum direkt gereizt werden könne, während Heymans (21) der zentralen Lobelinwirkung keine entscheidende Rolle zuschreibt.

Bakucz (2) berichtet von prompter Atemwirkung nach intracisternaler Lobelinapplikation bei zwei Kleinkindern, bei denen bereits die Atmung ausgesetzt hatte. Clementi (11) beweist durch Versuche an Hunden die direkte Atemzentrumswirkung des Lobelins, indem er den Tieren auf den Boden des freigelegten vierten Ventrikels lobelingetränkte Filtrierpapierscheibchen legte und nach wenigen Sekunden die typische Atemerregung registrierte. (Siehe auch Janossy 27 sowie Behrens und Pulewka 4).

Über die Lobelinwirkung schreibt Hermann Wieland "... die Atmungswirkung dieser Gifte" (Kampher, Pikrotoxin, Lobelin u. a.)" beruht darauf, daß sie die Reizschwelle der Kohlensäure für das Atemzentrum herabsetzen, also die physiologische Wirkung der Kohlensäure verstärken. Die weitgehende Ähnlichkeit der durch Hirnkrampfgifte hervorgerufenen mit den Erstickungskrämpfen gibt einer solchen Anschauung eine gewisse Stütze. Bewiesen wäre sie, wenn es gelänge, durch Verminderung der CO_2-Spannung im Körper Krämpfe, die durch eines der erwähnten Gifte hervorgerufen sind, aufzuheben, durch Erhöhung zu steigern". (Wieland und Mayer 51). Auch denkt Wieland (52) an die Möglichkeit der direkten Wirkung des Lobelins auf das Atemzentrum. Es würde dann die Erregung des Atemzentrums durch das Gift zu der durch die Kohlensäure addiert. An anderer Stelle schreibt Wieland (50) über die Erregung der Vaguskerne durch Lobelin, "was sich im Tierver-

such durch Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und krampfhaften Verschluß der Bronchien äußert. Steigerung der Dosis führt zur Lähmung des Atemzentrums. Bei den höchsten Dosen werden tonisch-klonische Krämpfe (Hirnkrämpfe) beobachtet. Mit Sicherheit lassen sich alle diese Wirkungen nur erzielen, wenn Lobelin in hoher Konzentration in das ZNS gelangt, also bei intravenöser Einverleibung".

Eine zentrale Vaguserregung durch Lobelin wurde auch von T i e m a n n (43) diskutiert. Er konnte die Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung nach Lobelin durch Vagotomie abschwächen. Die Beobachtung, daß nach schneller intravenöser Lobelininjektion ein vorübergehender Atemstillstand auftreten kann, spräche ebenfalls für eine zentrale Vaguserregung.

Aus all dem kann man mit Sicherheit sagen, daß Lobelin einen atmungsstimulierenden Effekt hat, welcher über die Chemoreceptoren ausgelöst wird. Viele Wissenschaftler und Ärzte aus aller Welt haben ihre Beobachtungen darüber seit über 30 Jahren veröffentlicht (W i e l a n d und B e h r e n s 53, E c k s t e i n, R o m i n g e r und W i e l a n d 12 und viele andere). Allerdings schreibt K i l l i a n (29) im Jahre 1936, daß das Lobelin in der Chirurgie enttäuscht und an Bedeutung abgenommen habe, da Cardiazol und Coramin intravenös ihm weit überlegen seien. Doch auch heute wird das Lobelin noch mit Erfolg in den verschiedenen Kliniken angewandt.

Alles, was über die Chemoreceptoren im Carotissinus gewird, gilt gleichermaßen auch für die Chemoreceptoren im enbogen. Diese bilden mit denen im Carotissinus eine funkelle Einheit und werden sich bei Veränderungen derselben chsinnig mitverändern (Siehe auch bei P a l m e 37).

Die Verwendung der intravenösen Lobelininjektion zur slaufzeitbestimmung erscheint folglich nicht unberechtigt. erwähnt, haben M a s b e r n a r d und C a m e l i n (33) wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre darüber sehr übertlich zusammengestellt. Sie betonen, daß es mit Sicherheit Hustenreaktion nur kommen kann, wenn man die Lobelindosis

hoch genug wählt und einige andere Cautelen beachtet, die bei der Besprechung der Methodik beschrieben werden sollen (Siehe auch B i l i m o v i ć 8). Es gibt Menschen, die schon bei einer Dosis von 0,03 mg Lobelin pro kg Körpergewicht, schnell intravenös injiziert,mit einem Hustenstoß reagieren und andere, die erst auf intravenöse Gabe von 0,05 mg Lobelin pro kg Körpergewicht mit der für die Zwecke der Kreislaufzeitbestimmung gewünschten Hustenreaktion antworten (M a s b e r n a r d und C a m e l i n 33,B a y e r 3). Je geringer das Lobelin dosiert wird, desto kleiner wird der Prozentsatz derjenigen sein, die mit einem Hustenstoß reagieren. Einmal muß die Mindestdosierung des intravenös zu injizierenden Lobelins erreicht werden, bei der die größte Zahl gesunder Personen nicht mehr hustet. Von B a y e r (3) wurde dafür die Dosis von 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht gefunden. In Analogie zu den Pressoreceptoren im Carotissinus, die bei der essentiellen Hypertonie im Sinne W o l l h e i m s (54) ungehemmt arbeiten, könnten auch die Chemoreceptoren bei der essentiellen Hypertonie ein ungehemmtes Arbeiten zeigen. Von dieser Voraussetzung ging B a y e r aus und injizierte einer Anzahl Patienten mit essentieller Hypertonie intravenös die Mindestdosis von 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht. Die gleiche Untersuchung nahm er bei der doppelten Anzahl Normotoniker vor. Dabei stellte er fest, daß der Hustenreflex "bei den Probanden mit genuinem Hochdruck wesentlich häufiger" auftrat, was auf einen hypersensiblen Carotissinus bei der essentiellen Hypertonie schließen lasse. Bisher sind in der Literatur noch keine Stellungnahmen dazu oder Arbeiten mit ähnlicher Themenstellung erschienen.

Durch seine chemische Konstitution kommt es im Organismus zu sehr schnellem Zerfall des Lobelinmoleküls (K i n g, H o s m e r und D r e s b a c h 30, R e i n a r t z 38, B e h r e n s und G r a u b n e r 5). M a s b e r n a r d und C a m e l i n (33), sowie B i l i m o v i ć (8) betonen die völlige Ungefährlichkeit dieser Lobelininjektionen. Als Kontraindikationen wurden die frische Haemoptoe, der frische Myocardinfarkt, das akute Lungenödem, die Kammertachycardie und

Patienten nach Bauchoperationen angegeben. Kein Arzt wird auf die Idee kommen, an Schwerkranken, differentialdiagnostischer Erwägungen wegen, Untersuchungen vorzunehmen, die den Zustand solcher Patienten irgendwie belasten könnten.

C. Eigene Untersuchungen:

Methodik:

Für sämtliche Untersuchungen wurde das Lobelin der Firma C. H. Boehringer Sohn A.G., Ingelheim am Rhein verwandt. Die Lobelinmengen wurden freundlicherweise von der Firma kostenlos zur Verfügung gestellt.

Bei jedem Versuch wurde die Dosis von 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht verwandt, wie sie Bayer (3) angegeben hat. Jede Lobelinampulle zu 1 ccm = 0,01 g wurde mit 4 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Auf diese Weise ließ sich mit Hilfe der graduierten Tuberculinspritze bequem das gewünschte Gewicht berücksichtigen. Personen mit einem Körpergewicht von über 100 kg kamen für diese Versuche nicht in Betracht. Die Lobelinmenge wurde möglichst rasch intravenös injiziert, um die höchstmögliche Konzentration am Carotissinus zu erreichen (Bilimovič 8); außerdem wurde die Kreislaufzeit beobachtet.

Ergebnisse:

Unter positiver Reaktion wird mindestens ein einwandfreier Hustenstoß mit dem typischen rauhen Ton verstanden (Bilimovič 8). Häufig kam es vor, daß die Probanden kurz nach der Injektion ein geringes Kratzen im Halse verspürten, ohne jedoch husten zu müssen. Verfasser hat sich selbst wiederholt die entsprechende Lobelindosis intravenös injizieren lassen und konnte dieses kurze Kratzgefühl im Halse ebenfalls deutlich spüren, ohne husten zu müssen. Das wurde nicht als positive Reaktion gewertet. Personen, die an Husten oder Bronchitis litten, wurden nicht untersucht. Allerdings gibt

B i l i m o v i ć (8) an, daß man getrost auch solche Personen zur Kreislaufzeitbestimmung verwenden könne, da der Hustenstoß nach intravenöser Lobelininjektion sich leicht von dem Bronchitishusten unterscheiden lasse. Für unsere Zwecke empfiehlt sich jedoch der Ausschluß solcher Probanden.

Auf Anfrage des Verfassers an die Herstellerfirma des verwendeten Lobelins wurde mitgeteilt, daß die Verdünnung des Lobelins "Ingelheim" mit steriler physiologischer Kochsalzlösung die Lobelinwirkung nicht beeinträchtige, sofern diese Lösung sofort verwendet würde, da sich das Lobelin nach längerem Kontakt mit der äußeren Luft unter Gelbfärbung zersetzen würde.

Aus den Tabellen sind die Untersuchungsergebnisse zu ersehen. Um besser vergleichen zu können, wurden der Tabelle I die Ergebnisse von B a y e r angefügt.

Tabelle I

	Fälle	kein Husten	Husten
Männer:			
Hypertoniker	30	13=43,4 %	17=56,6 %
Normotoniker	40	32=80,0 %	8=20,0 %
Frauen:			
Hypertoniker	30	8=26,7 %	22=73,3 %
Normotoniker	40	14=35,0 %	26=65,0 %
(B.a y e r):			
Männer:			
Hypertoniker	30	7=20,2 %	23=79,8 %
Normotoniker	60	56=93,4 %	4= 6,6 %
Frauen:			
Hypertoniker	10	2=20,0 %	8=80,0 %
Normotoniker	20	16=80,0 %	4=20,0 %

Es wurden 60 Hypertoniker, (30 Männer und 30 Frauen) sowie 80 Normotoniker (40 Männer und 40 Frauen) untersucht. Von den

30 männlichen Hypertonikern husteten 17=56,6 %; 13=43,4 % zeigten keine Reaktion. Von den 40 männlichen Normotonikern husteten nur 8=20,0 %; bei 32 Normotonikern = 80,0 % war die Reaktion negativ.

22 von 30 weiblichen Hypertonikern = 73,3 % antworteten mit Husten, der Rest von 8=26,7 % blieb ohne Reaktionen. Von den 40 weiblichen Normotonikern husteten 26=65,0 %, 14 Normotonikerinnen = 35,0 % zeigten keinen Husten.

Für diese Untersuchungen wurden Patienten gewählt, deren essentielle Hypertonie in wochenlanger klinischer Beobachtung diagnostiziert wurde. Es wurden systolische Blutdruckwerte über 150 mm Hg als pathologisch angesehen. (S c h n e i d e r 39, W e i t z 48). Die jüngste Versuchsperson zählte 18 Jahre, die älteste 75 Jahre. Das Alter der meisten untersuchten Personen lag zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. In der Reaktionsweise konnte keine Abhängigkeit von der Höhe des Alters oder des Blutdrucks festgestellt werden.

Tabelle II

	Fälle	kein Husten	Husten
Pat. mit veget. Stigmatisation:			
Männer:	6	2=33,3 %	4=66,7 %
Frauen:	14	3=21,4 %	11=78,6 %

20 Personen mit veget. Stigmatisation (v. B e r g m a n n 6, 7) wurde die angegebene Dosis Lobelin intravenös injiziert. (6 Männer und 14 Frauen). Davon zeigten 15=75,0 % eine Hustenreaktion. (4 Männer und 11 Frauen). Nur zwei Frauen hatten mit 165/95 und 16 0/90 mm Hg einen erhöhten Blutdruck. Die übrigen 18 Versuchspersonen hatten normale Blutdruckwerte. Die Kreislaufzeit war fast ausnahmslos um 2-3 sec. gegenüber der Norm verkürzt. (Normale Kreislaufzeit, mit Lobelin gemessen, etwa 10 sec. M a s b e r n a r d und C a m e l i n 33). Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten mit veget. Stigmatisation betrug 34 Jahre.

Tabelle III

	Fälle	kein Husten	Husten
Junge, gesunde Frauen: außerhalb der Menses:	20	14=70,0 %	6=30,0 %
während der Menses:	20	16=80,0 %	4=20,0 %

Von den 20 untersuchten Frauen husteten weder während noch außerhalb der Menses 10; zwei husteten sowohl während, als auch außerhalb ihrer Monatsblutung. Nur eine dieser Versuchspersonen war über 30 Jahre alt. (34 Jahre); Die übrigen zwischen 17 Jahren und 30 Jahren. Blutdruck und Kreislaufzeit zeigten bei allen untersuchten Frauen normale Werte.

Außerdem wurden drei jungen, sportgewohnten Versuchspersonen je zwei der beschriebenen Lobelininjektionen verabreicht, einmal in Ruhe und einmal nach Belastung durch 50 Kniebeugen:

Tabelle IV

Versuchspersonen	Alter	RR	Kreislaufzeit	Reaktion
M. W. in Ruhe	26 J.	115/80	13 "	0
nach Belastg.		170/65	10 "	0
E. W. in Ruhe	21 J.	120/70	15 "	0
nach Belastg.		140/65	13 "	0
U. W. in Ruhe	27 J.	105/70	12 "	0
nach Belastg.		140/55	10 "	0

Abschließend sei noch ein auffallender Zufallsbefund mitgeteilt:

In einem psychischen Erregungszustand (außerhalb der Menses,

RR 135/85, Kreislaufzeit 12 ") wurde bei einer Sportstudentin der Lobelintest in der beschriebenen Weise vorgenommen, welcher einen erheblichen Hustenanfall zur Folge hatte. Einige Tage vorher hatte sie in Ruhe sowie auch wiederholte Male nachher, in Ruhe und nach Belastung, keine Hustenreaktion gezeigt.

Besprechung der Ergebnisse:

Vergleicht man B a y e r s mit den hier gewonnenen Ergebnissen, so fällt unschwer ein Unterschied auf. Dies sowohl bei den Hypertonikern, als auch bei den Versuchspersonen mit normalem Blutdruck. Nur wenig über die Hälfte der 30 männlichen Hypertoniker antwortete mit der Hustenreaktion, während bei B a y e r von der gleichen Anzahl männlicher Hypertoniker nur sieben nicht husteten. Bei den männlichen Normotonikern sind diese Ergebnisse denen von B a y e r angenäherter, leider aber auch nicht so eindeutig.

Bei den weiblichen Versuchspersonen kann man hier keinen sehr auffallenden Unterschied zwischen den Reaktionen blutdruckkranker und blutdrucknormaler Versuchspersonen feststellen. B a y e r fand bei den Frauen ähnlich eindeutige Ergebnisse wie bei seinen männlichen Probanden. Die Zahl der von ihm untersuchten Frauen ist allerdings kleiner, sodaß sich kein rechter Vergleich anstellen läßt.

Man kann die Ursache für die von B a y e r s Ergebnissen abweichenden Resultate in Verschiedenheiten der Methodik suchen. Aus B a y e r s Arbeit ist die angewandte Methode nicht zu entnehmen. Auch könnte man an verschiedenes Alter des verwendeten Lobelins denken.

Obschon die erzielten Resultate nicht so überzeugend sind wie B a y e r s Untersuchungsergebnisse, fällt auch hier auf, daß der größere Teil der männlichen Hypertoniker (56,6 %) nach intravenöser Gabe von 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht hustet, während der größere Teil der männlichen Normotoniker (80,0 %) darauf nicht reagiert. Diese Ergebnisse sprechen für eine

Empfindlichkeitssteigerung der Chemoreceptoren in Carottissinus und Aorta bei vielen essentiellen Hypertonikern, nicht jedoch bei allen.

Komplizierter scheint die Reaktionsweise der Frauen auf intravenöse Lobelininjektionen zu sein. Von 30 Hypertonikerinnen husteten 22, von 40 Normotonikerinnen husteten 26! Ein großer Unterschied läßt sich hier zwischen Normo-und Hypertonikerinnen nicht feststellen. Auch B a y e r (3) fiel es auf, daß die normotonen Frauen nach intravenöser Lobelininjektion e t w a s häufiger husteten als die normotonen Männer. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen läßt sich sagen, daß die normotonen Frauen s e h r v i e l häufiger husten als die normotonen Männer, beinahe ebenso häufig wie die hypertonen Frauen. Das ist ein erheblicher Reaktionsunterschied zwischen normotonen Männern und Frauen.

Die Reflexe der Carotissinus und Aorta werden vegetativ gesteuert. (S c h r o e d e r und A n s c h ü t z 1, 41). Veränderungen ihrer normalen Reaktionsweise setzen vegetative Fehlregulationen voraus. Die leichtere Vulnerabilität des weiblichen vegetativen Systems im Vergleich mit dem männlichen ist bekannt. Man muß die hauptsächliche Ursache der verschiedenen Reaktionen der normotonen Männer und Frauen auf intravenöse Gabe von 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht in dieser Tatsache suchen. Mithin ist der Lobelin-Test zur Unterscheidung der Empfindlichkeit der Chemoreceptoren in Carotissinus und Aorta bei weiblichen Normotonikern und weiblichen essentiellen Hypertonikern von zweifelhaftem Wert.

Von den 20 vegetativ Stigmatisierten, die untersucht wurden, husteten 15=75,0 %, sämtlich Normotoniker. Die beiden einzigen Hypertoniker (zwei Frauen) zeigten keine Reaktion. Man kann bei vegetativ Stigmatisierten eher mit einer gesteigerten Empfindlichkeit der Chemoreceptoren in Carotissinus und Aorta rechnen als bei normalen Personen oder essentiellen Hypertonikern. Später wird noch einmal darauf eingegangen werden.

In der 3. Versuchsreihe sollte festgestellt werden, ob sich

bei jungen, gesunden Frauen ein Unterschied in der Reaktionsweise auf die Lobelin-Grenzdosierung außerhalb und während der Menstruation zeigte. Unter den oben genannten Cautelen wurden 20 jungen und gesunden Frauen außerhalb der Menstruation, zum ungefähr mittleren Zeitpunkt zwischen zwei Menstruationen sowie am 2. oder 3. Tag der Monatsblutung 0,02 mg Lobelin pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Wie die Resultate zeigen, ist ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsweise außerhalb und während der monatlichen Blutung nicht zu erkennen. Lassen sich auch mancherlei leichte Störungen (Unwohlsein, erhöhte psychische und physische Reizbarkeit u. a. m.) während der Menstruation bei vielen Frauen beobachten, so bleiben diese doch in den meisten Fällen im Bereiche des Physiologischen. Sie werden sich im allgemeinen nicht auf grobe Veränderungen im Verhalten der vegetativen Reflexe ausdehnen. Auffallend ist, daß von diesen 20 gesunden normotonen Frauen ohne Berücksichtigung der Menses der größte Teil (70%, 80 %) nicht hustete, während von den 40 untersuchten Frauen der Tabelle I nur 35 % nicht reagierten. Das durchschnittliche Alter der Frauen von Tabelle I liegt zwischen 40 und 60 Jahren, das der Frauen von Tabelle III zwischen 20 und 30 Jahren. Dieser Altersunterschied von 20 - 30 Jahren muß bei der Beurteilung der Ergebnisse sicher berücksichtigt werden. Obwohl die normalen Frauen nach Vollendung des 40. Lebensjahres klinisch völlig gesund sein können, läßt sich aus Tabelle I ersehen, daß die Chemoreceptoren dort in 65 % der untersuchten Fälle eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen. Es wäre denkbar, daß sich bei älteren Frauen durch jahrzehntelange Belastung des vegetativen Nervensystems eine erhöhte Empfindlichkeit der Chemoreceptoren und vielleicht auch anderer vegetativer Reflexe entwickelt. Das braucht noch nicht krankhaft zu sein. Auch besteht die Möglichkeit, daß die hormonale Umstellung im Klimakterium eine Rolle dabei spielt. - B o d e c h t e l (9) spricht von postklimakterischem Hochdruck, der jedoch von P a g e (36) abgelehnt wird. - Junge Frauen mit noch weniger belastetem vegetativen Nervensystem zeigen, wie Tabelle III beweist, noch keine erhebliche Empfindlichkeitssteigerung der Chemoreceptoren, es sei denn, sie gehören zur Gruppe der vegetativ Stigmatisierten (Tabelle II).

H a r r i s und Mitarbeiter (19) folgern aus ihren psychologischen Versuchsergebnissen, daß bei solchen Personen später ein Hochdruck entstehen könnte, welche in psychisch belastenden Situationen nicht so gut wie andere Personen imstande sind, affektiven Erregungen auszuweichen. Die affektiven Erregungen seien meist von vegetativen Erscheinungen, einschließlich vorübergehender Blutdruckanstiege, begleitet. Auch das könnte eine der vielen Vorbedingungen für die Entwicklung einer Hochdruckkrankheit darstellen.

Bei den männlichen Versuchspersonen finden wir einen deutlicheren Reaktionsunterschied zwischen essentiellen Hypertonikern und vegetativ Stigmatisierten einerseits und Normotonikern andererseits. Es scheint, als ob das Vegetativum des normalen Mannes auch nach 40 und mehr Lebensjahren in der Reaktionsweise seiner Reflexe eine normale Empfindlichkeit nur selten überschreitet. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse (Tabelle I) läßt sich dies hier jedoch nur von der Empfindlichkeit der Chemoreceptoren in Carotissinus und Aorta annehmen. Während bei der Frau im mittleren Lebensalter und danach eine erhöhte Empfindlichkeit der Chemoreceptoren noch nicht unbedingt als krankhaft anzusehen wäre, könnte dies beim Manne, (der in der Regel ein weniger labiles vegetatives Nervensystem besitzt), in vielen Fällen bereits den Übergang ins Pathologische andeuten. (z. B. bei den vegetativ Stigmatisierten).

Es ist unwahrscheinlich, daß die Ursachen des Krankheitsbildes, das heute noch als essentielle Hypertonie bezeichnet wird, immer die gleichen sind. Deshalb war auch nicht zu erwarten, daß bei den Untersuchungen der männlichen Hypertoniker, die in Tabelle I beschrieben wurden, die positive Reaktion prozentual sehr überwiegen würde. Wie man aus der Literatur erfährt, wurde eine Reihe von pathologischen Ursachen gefunden, die eine essentielle Hypertonie bewirken können. Es ist nicht möglich, sie alle hier aufzuzeigen. Einige wurden anfangs schon erwähnt. Störungen im vegetativen Geschehen wurden angeführt, die nicht nur die essentielle Hypertonie, sondern auch andere Krankheiten zur Folge haben können (H o c h r e i n 25, 26, T o l u b e j e v a 44).

Auch langdauernde ungünstige psychische Einflüsse werden als eine der möglichen Vorbedingungen für das Entstehen der essentiellen Hypertonie angegeben. (H a r r i s 19, B u c h b o r n 10).

H o c h r e i n (25, 26) versteht unter "neurocirculatorischer Dystonie" eine "funktionelle Durchblutungsstörung bestimmter Gefäßabschnitte, die meist verbunden ist mit dem Bild einer vegetativen Stigmatisation." Auf ihrem Boden entstünden eine große Anzahl von Myocardinfarkten, Angina pectoris, Hypertension und anderer Krankheiten. Nach den Untersuchungsbefunden der Lobelin-Methode zeigte der größte Teil der untersuchten Patienten mit vegetativer Stigmatisation eine erhöhte Empfindlichkeit der Chemoreceptoren im Carotissinus und Aortenbogen. Von den untersuchten Hypertonikern husteten 56 %, im Gegensatz zu nur 20 % der Normotoniker. Es haben deutlich mehr Hypertoniker eine Empfindlichkeitssteigerung der Chemoreceptoren als Normotoniker. Das zeugt von einer Beteiligung der vegetativen Komponente bei mindestens 50 % der untersuchten Hypertoniker. Dafür, daß die Empfindlichkeitssteigerung dieser Chemoreceptoren die Folge vegetativer Fehlsteuerungen ist, sprechen auch die Ergebnisse der untersuchten Frauen. Überempfindliche Chemoreceptoren in Carotissinus und Aorta wären demnach, wie ein großer Teil der essentiellen Hypertonien, ein Hinweis auf vegetative Störungen im Sinne der vegetativen Stigmatisation. Der erwähnte Zufallsbefund, welcher während einer psychischen Erregung gewonnen wurde, zeigt die Möglichkeit, daß normale Chemoreceptoren in ihrer Empfindlichkeit auch für kurze Zeit (einige Stunden) gesteigert sein können. Jedoch kommt diesem einzelnen Befund keine nennenswerte Bedeutung zu.

Es wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß durch eine beschleunigte Kreislaufzeit falsche Beurteilungen der Ergebnisse unterlaufen könnten. Dabei hätte nämlich das injizierte Lobelin weniger Zeit, sich im Blute zu verdünnen, käme also in erhöhter Konzentration zum Carotissinus und würde so eine Überempfindlichkeit nur vortäuschen. M a s b e r n a r d und C a m e l i n (33) konnten keine Abhängigkeit der Kreislaufzeit vom Blutdruck feststellen. B i l i m o v i ć (8) fand bei Hyperthyreotikern eine Kreislaufzeitverkürzung von teilweise über 3".

Wie aus Tabelle IV hervorgeht, konnte nach körperlicher Arbeit, bei der ebenfalls eine Tachycardie, Kreislaufzeitverkürzung und Blutdruckerhöhung besteht, mit dem Lobelin-Test keine Hustenreaktion erreicht werden. A r v o - V e s a (45) bestimmte die Kreislaufzeit mit Magnesiumsulfat und Decholin. Er fand nach Belastung Herzgesunder etwa die gleiche Kreislaufzeitverkürzung gegenüber der Norm wie bei den Versuchspersonen mit Thyreotoxikose. B i l i m o v i ć (8) zeigte, daß Kreislaufzeitverlängerungen ein Ausbleiben der Hustenreaktion zur Folge haben können. Bei dekompensierten Herzkranken mußte er die gewöhnliche Dosis Lobelin (0,03 bis 0,05 mg pro kg Körpergewicht) erhöhen, um die gewünschte Hustenreaktion zu erhalten. Er beobachtete dann regelmäßig abnorm erhöhte Kreislaufzeiten. Bei den vegetativ Stigmatisierten und Thyreotoxikosen handelt es sich jedoch nur selten um Blutumlaufzeitverkürzungen von mehr als 4". Es läßt sich schwer vorstellen, wie diese geringe Zeitverkürzung eine solche Konzentrationserhöhung des Lobelins am Erfolgsorgan verursachen kann, daß dadurch ein normaler Chemoreceptor zur Husten-Reaktion gebracht wird. Man muß bei den vegetativ Stigmatisierten an eine echte Empfindlichkeitssteigerung der Carotissinus-Chemoreceptoren denken.

Abschließend kann gesagt werden, daß eine gesteigerte Empfindlichkeit der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet und Aortenbogen, - (nachgewiesen durch die beschriebenen Lobelinuntersuchungen) -, als Folge einer vegetativen Fehlregulation angesehen werden muß.

D. Zusammenfassung:

Nach Zusammenstellung und teilweiser Zitierung verschiedener Literatur über Presso-und Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet sowie über die Bestimmung der Kreislaufzeit mit Lobelin wird versucht, die theoretische Berechtigung der Empfindlichkeitstestung der Chemoreceptoren im Carotissinusgebiet mit der von B a y e r angegebenen intravenösen Mindestlobelindosis zu begründen. Es wird die angewandte Methode der eigenen Untersuchungen beschrieben und ein Teil der Ergebnisse mit den Resultaten von B a y e r verglichen.

Eine erhöhte Empfindlichkeit der Chemoreceptoren im Carotissinus und Aortenbogen findet sich bei einem großen Teil (56 %) der untersuchten männlichen Hypertoniker sowie bei der Mehrzahl (73 %) der untersuchten weiblichen Hypertoniker und weiblichen Normotoniker (65 %); ferner bei 75 % der untersuchten Patienten mit vegetativer Stigmatisation.

Es läßt sich kein Unterschied in der Reaktionsweise der Chemoreceptoren nach intravenöser Lobelininjektion bei jungen und gesunden Frauen während und außerhalb der Menstruation feststellen. Bei gesunden jungen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts besteht auch nach starker körperlicher Belastung keine Überempfindlichkeit der Chemoreceptoren.

Als Ursache der Empfindlichkeitssteigerung der Chemoreceptoren im Carotissinus und Aortenbogen wird eine vegetative Fehlregulation im Sinne der vegetativen Stigmatisation angenommen.

- - - - - - - - - - - - -

Verfasser möchte nicht versäumen, Herrn Privatdozenten Dr. med. Julius M o e l l e r für die Überlassung des Themas seinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ferner sei Herrn Prof. W o l l h e i m für die Gewährung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik gedankt.

Für die Übernahme des Korreferats sei Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n vielmals gedankt.

E. Literaturverzeichnis:

1. Anschütz, H. F. u. Schroeder, W. "Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf den Carotissinusreflex". Z. ges. exp. Med. 116, 150 (1950)

2. Bakucz, J. "Über Zisternenpunktion im Kindesalter". Kli. Wo. Jahrg. 1927 II, 1379

3. Bayer, B. "Das Verhalten der Carotissinusreflexe bei essentieller Hypertonie". Med. Moschr. 6. Jahrg., S. 295 (1952)

4. Behrens, B. u. Pulewka, P. "Die Wirkung von Lobelin auf das Atemzentrum bei CO-Vergiftung". Kli. Wo. 1924, 1677

5. Behrens, B. u. Graubner, W. "Vergleichende Experimente über die atemerregende Wirkung von Lobelin und Kohlensäure auf das morphinisierte Atemzentrum bei Kaninchen". Dtsch. Med. Woschr. 60, 1675 (1934)

6. v. Bergmann, G. u. Staehelin Handb. inn. Med., 5. Bd. Berlin "Funktionelle Pathologie des vegetat. Nervensystems". (v. Bergmann).

7. v. Bergmann, G. "Funktionelle Pathologie" Berlin 1932

8. Bilimović, A. "Beitrag zur Bestimmung der Kreislaufzeit mit Lobelin". Z. Kreislauff. 34, 51 (1942)

9. Bodechtel, G. "Zur Klinik des vegetat. Nervensystems". Dtsch. Arch. Klin.Med. 195, 57 (1949)

10. Buchborn, E. "Psychische Ursachen der essentiellen Hypertonie". Die Medizinische 1952, II. 1188

11. Clementi, A. "Contributo alla fisiologia dei centri bulbari respiratorii, effeti della applicazione della lobelina sul pavimento del quarto ventricolo". Boll. Soc. Biol. sper. 3, 32. 1928 (ital.)

12. Eckstein, A., Rominger, E. u. Wieland, H. "Pharmakologische und klinische Beobachtungen über die Wirkung des kristallisierten Lobelins auf das Atemzentrum". Z. Kinderheilk. 28, 218 (1921)

13. v. Euler, U. S. and Liljestrand, G. "Arterial blood pressure and respiratory reflexes from the Carotid sinus region". Skand. Arch. Physiol. 77, 191 (1937)

14. v. Euler, U. S. and Liljestrand, G. "Chemical stimulation of the Carotid sinus". Skand. Arch. Physiol. 74, 101 (1936)

15. Franke, H. "Die pharmakologische Beeinflussung der cardialen Form des hypersensitiven Carotissinussyndroms durch hydrierte Mutterkornalkaloide". Z. ges. exp. Med. Bd. 116, 463 (1950)

16. Gollwitzer-Meier, Kl. "Erregung der Sinusnerven durch physiologische und pharmakologische Reize". Pflüg. Arch. Bd. 234, S. 342 (1934)

17. Gollwitzer-Meier, Kl. u. Schulte "Sinusnerven und chemische Atmungsregulation". Pflüg. Arch. 229, 251 (1931)

18. Gollwitzer-Meier, Kl. "Zentrale Regulierung des Herzminutenvolumens". Pflüg. Arch. 222, 124 (1929)

19. Harris, R. E., Sokolow, M. Carpenter, jr., L.G. Freedmann, M. Hunt, S. P.: "Response to psychologic stress in persons who are potentially hypertensive". Circulation 7, 874 (1953)

20. Hering, H. E. "Der Blutdruckzüglertonus in seiner Bedeutung für den Parasympathikotonus und Sympathikotonus". Leipzig 1932

21. Heymans, C. Bouckaert, J. J. u. Dautrebande, L. "Weitere Untersuchungen über die Blutdruckzügler und die reflektorische Atmungsregulation durch innere Druck-und chem. Reize". Pflüg. Arch. 230, 283 (1932)

22. Heymans, C. "Beziehungen zwischen Blutdruck, Herzfrequenz, Blutgefäßtonus und Lungenventilation". Kli. Wo. 32, 673 (1930)

23. Heymans, C. et Bouckaert, J. J. "Les Chemorécepteurs du Sinus Carotidien". Erg. Physiol. 41, 28 (1939)

24. Heymans, C., Bouckaert et Dautrebande, L. "Sinus Carotidien et Réflexes Respiratoires". Arch. internat. de Pharmakodynamie 39, 401(1930)

25. Hochrein, M. "Herzkrankheiten. 1. Bd., Dresden und Leipzig, 1942

26. Hochrein, M. "Beurteilung und Behandlung des arteriellen Hochdrucks". Wien. med. Woschr. 100, 371 (1950)

27. Jànossy, J. "Über die Wirkung des intrazisternös verabreichten Lobelins" Med. Klin. 1925 II, 1009.

28. K e z d i, P. "Sinoaortic system. Role in Pathogenesis of essential and malignant hypertension". Arch. int. Medizin, 91, 26 (1953)

29. K i l l i a n, H. "Pharmakologie und Anwendung der Kreislaufanaleptica". Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 181, 105 (1936)

30. K i n g, M. J., H o s m e r, H. R. D r e s b a c h, M. "Physiological reactions induced by Alpha-Lobelin". Journ. of Pharmak. 32, 241 (1928)

31. K o c h, E. "Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs". Verl. Th. Steink. Dresden und Leipzig 1931

32. L a m p e n, H. K e z d i, P. K o p p e r m a n n, E. K a u f m a n n, L. "Experimenteller Entzügelungshochdruck bei arterieller Hypertonie". Z. Kreislauff. 38, Okt. 1949

33. M a s b e r n a r d, A. u. C a m e l i n, A. "Die Bestimmung der Kreislaufzeit mit Lobelin". Kli. Wo. 31. Jahrg. S. 455 (1953)

34. M o e l l e r, J. u. S c h ö f f l i n g, K. "Essentielle Hypertonie und Depressan". Z. klin. Med. 146, 273 (1950)

35. M o e l l e r, J. "Humorale Faktoren in der Pathogenese des menschlichen Hochdrucks". Arch. Kreislauff. 18, 249 (1952)

36. P a g e, J. H. "Pathogenesis of arterial hypertension" Journ. americ. med. Assoc. 140, 451 (1949)

37. P a l m e, F. "Zur Funktion der branchiogenen Reflexzonen für Chemo_und Pressoreceptoren" Z. ges. exp. Med. Bd. 113, 415 (1944)

38. R e i n a r t z, F. "Nachweis und Bestimmung des Lobelins auf pharmakologischem Wege". Arch. exp. Path. und Pharm. 163, 279 (1931)

39. S c h n e i d e r, K. W. "Zur Frage der Plethora u. Hypertonie bei Amputierten". Kli. Wo. 1953, S. 697

40. S c h r o e d e r, W. u. A n s c h ü t z, F. "Untersuchungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Funktionsbereitschaft des Kreislaufs am wachen Hund". Pflüg. Arch. 252, 52 (1949)

41. S c h r o e d e r, W. u. A n s c h ü t z, F. "Zur Kreislaufwirkung des Arterenols". Arch. exp. Path. und Pharm. 212, 230 (1950/51)

42. S c h o e n, R. u. K a u b i s c h, N. "Die Wirkung zentral erregender Mittel auf den respiratorischen Stoffwechsel". Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 251 (1926)

43. T i e m a n n, F. "Über das Atemzentrum lähmende und erregende Substanzen". Arch. exp. Path. u. Pharm. 135, 213 (1928)

44. T o l u b e j e v a, N.A. "Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems bei Hypertonie". Z. ärztl. Fortbildg. 44, 563 (1950)

45. V e s a, A. "Über die Bestimmung der Kreislaufzeit". Wien. med. Woschr. 91, 948 (1941)

46. V o l g i n, O. u. S t a n o j e w i t z, L. "Vergleichende Untersuchungen der Bilirubinanaemie und Kreislaufzeit bei Dekompensation des Herzens". Kli. Wo. 1938, 569

47. V o l h a r d, F. "Nierenerkrankungen und Hochdruck". Joh. Ambros. Barth Verl. Leipzig 1949

48. W e i t z, W. "Zur Äthiologie der genuinen oder vasculären Hypertension". Z. klin. Med. 96, S. 151 (1923)

49. W i c k, H. "Kreislaufwirkung neuer, adrenalinverwandter Substanzen". Arch. exp. Path. u. Pharm. 205, 490 (1948)

50. W i e l a n d, H. u. M a y e r, R. "Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum II". Arch. exp. Path. u. Pharm. 92, 195 (1922)

51. W i e l a n d, H. u. M a y e r, R. "Der Anteil der Kohlensäure an der Wirkung der Hirnkrampfgifte". Arch. exp. Path. u. Pharm. 95, 5 (1922)

52. W i e l a n d, H. "Pharmakologische Untersuchungen am Atemzentrum". Arch. exp. Path. u. Pharm. 79, 95 (1915)

53. W i e l a n d, H. u. B e h r e n d, B. "Die Wirkung des Lobelins bei der Inhalationsnarkose". Z. ges. exp. Med. 56, 454 (1927)

54. W o l l h e i m, E. "Zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie". Z. klin. Med. 145, 61 (1949)

55. W o l l h e i m, E. "Eine neue körpereigene blutdrucksenkende Substanz und ihre Bedeutung für die Pathogenese deressentiellen Hypertonie". Schweiz. med. Woschr. 17, 1231 (1936)

56. W o l l h e i m, E. u. L a n g e, K. "Über einen depressorischen Stoff im Harn und sein Verhalten bei der Hochdruckkrankheit". Dtsch. med. Woschr. 1932, 572

57. W r i g h t, S. "The mode of action of certain drugs which stimulate Respiration". Journ. of Pharm. 54, 1 (1935)

L e b e n s l a u f .

Am 12. September 1926 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. W a l t e r in Berlin-Schöneberg geboren, besuchte ich vier Jahre lang die Grundschule. Im Jahre 1936 wurde ich in das humanistische "Gymnasium am Lietzensee" aufgenommen und nach dessen Auflösung 1940 in das humanistische "Kaiserin Augusta-Gymnasium" umgeschult.

Infolge zweijähriger Unterbrechung durch Kriegsdienst konnte ich erst im März 1947 in dem "Charlottenburger Gymnasium", humanistischer Zweig, meine Reifeprüfung ablegen.

Vom Wintersemester 1947 bis zum Sommersemester 1952 studierte ich Human-Medizin an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg und bestand dort im März 1953 die ärztliche Prüfung.

Während meiner Pflichtassistentenzeit war ich einen Monat lang an der Medizinischen Universitätsklinik zu Würzburg, Direktor Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m, neun Monate lang auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Bethanien in Berlin SO 36, Direktor Prof. Dr. med. H. W i l d e g a n s, sowie fünf Monate lang auf der Internen Abteilung des Krankenhauses Bethanien in Berlin SO 36, Chefarzt Dr. med. S c h o e n, beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ulrich Gaulke

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 1